

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

663

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

SIMCA LOBEL

Né le 17 Mai 1908, à Bucarest (Roumanie)

Syndrome hyperfolliculinique

Président de Thèse: M. MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1936

Syndrome hyperfolliculinique

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

PAR

SIMCA LOBEL

Né le 17 Mai 1908, à Bucarest (Roumanie)

Syndrome hyperfolliculinique

Président de Thèse: M. MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, ÉDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie.	MM.
Physiologie.	ROUVIÈRE
Physique médicale.	LÉON BINET
Chimie médicale.	STROHL
Bactériologie.	DESCREZ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRÉ
Pathologie médicale et générale.	BRUMPT
Pathologie chirurgicale.	BAUDOUIN
Anatomie pathologique.	CHEVASSU
Histologie.	ROUSSY
Pharmacologie et matière médicale.	CHAMPY
Thérapeutique.	TIFFENEAU
Hygiène et médecine préventive.	HARDIER
Médecine légale.	TANON
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BALTHAZARD
Pathologie expérimentale et comparée.	LAIGNE-LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	FIESSINGER
Clinique médicale.	Maurice VILLARET
	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBÉ
	LEREBoullet
	NOBÉCOURT
Hygiène et clinique de la première enfance.	H CLAUDE
Clinique des maladies des enfants.	GOUGEROT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE
Clinique des maladies du système nerveux.	CUNEO
Clinique des maladies infectieuses.	GOSSET
Clinique chirurgicale.	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN
Clinique urologique.	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique.	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGEANT
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BERNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CCHEVALLIER... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU..... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale
 LEVERF..... Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOU LONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 PIEDÉLIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER..... Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale.
 J. BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM,

AGLAVE..... Pathologie chirurgicale,
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAULLEY-BERT Physiologie.

MM,

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE ..	
AUBERTIN ..	
BRULÉ	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT ..	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR- VALLERY- RADOT	
SÉZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER ..	
HEITZ-BOYER ..	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ ..	
VELTER	

ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER ..	
LÉVY-SOLAL ..	
METZGER ...	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEY-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MON PAUVRE PÈRE CHÉRI

A MA MÈRE CHÉRIE

Témoignage de reconnaissance
et d'amour filial.

A MES FRÈRES

dont l'affection pour moi fut
toujours un grand réconfort.

A MON ONCLE JONAS AXELERAD,

Je dédie ce modeste travail,
avec tout mon amour et ma
reconnaissance pour les sacri-
fices qu'il a faits pour moi.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ,

*Professeur de Clinique à la Faculté,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Cochin,
Officier de la Légion d'Honneur*

Nous remercions M. le Professeur LABBÉ du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse; et, nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT DREYFUS,

Médecin des Hôpitaux de Paris,

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse. Nous le remercions
pour l'affection qu'il
nous a témoignée et pour les
encouragements qu'il nous a
donnés.

Hommage respectueux et dévoué.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERRIER,

*Chef adjoint du Service central de Physiothérapie
de l'Hôtel-Dieu*

Témoignage de gratitude
pour les conseils qu'il nous a
prodigués. Hommage respectueux
et reconnaissant,

A MONSIEUR LE DOCTEUR DAUSSET,

Chef du Service central de Physiothérapie de l'Hôtel-Dieu,

Que nous remercions vivement pour l'excellent accueil qu'il nous ménagea dans son service,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

RAOUL BOULIN,

Médecin des Hôpitaux,

En témoignage de reconnaissance pour son enseignement qu'il nous a dispensé dans son service. Hommage et profonde admiration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE SERGENT,

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAUME,

Directeur de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Tours,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABRAMI,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONDOR,

MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX,

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN,

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN,

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT,

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VELTER,

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION,

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

AUX MIENS,

A MES AMIS,

INTRODUCTION

Les insuffisances ovariennes, sans doute vieilles comme le monde, ont connu historiquement deux grandes périodes.

La première période qui était essentiellement clinique et où l'empirisme seul faisait la loi et englobait sous une même apparence des faits disparates.

Sans doute le xix^e siècle a été l'apogée de la clinique et certaines branches de la pathologie humaine, voire animale, ont atteint un développement inconnu jusqu'alors. C'est le cas de la pathologie pulmonaire bâtie de toutes pièces par LAENNEC, de la cardiologie et tant d'autres branches.

Il n'en a pas été de même pour la pathologie ovarienne, qui est restée en retard pendant très longtemps. •

En effet, il faut arriver à la deuxième période très récente, où les découvertes biologiques et chimiques se succédant à un rythme très accéléré, permettent le démembrement de la pathologie ovarienne et le rattachement à leurs véritables causes, des manifestations ayant apparemment la même origine.

Même, le profit a été tellement grand qu'on a pu

aller jusqu'aux causes profondes et en déduire une thérapeutique pathogénique, idéal de la médecine.

En tant que telle, la pathologie ovarienne reste entièrement dans le cadre de l'endocrinologie moderne.

Toutefois, si le problème s'est simplifié par certains côtés, il s'est obscurci par d'autres, et si on a pu parler d'une crise, c'est sûrement une crise de croissance dont l'endocrinologie moderne sortira victorieuse.

Les exemples qui confirment les affirmations précédentes abondent en endocrinologie et l'un des plus typiques est encore l'histoire de l'ovaire, qui a connu toutes les phases allant du tâtonnement empirique, jusqu'à la spécificité chimique actuelle.

La thérapeutique ovarienne s'en est ressentie d'une façon très heureuse.

Considérer toujours les troubles ovariens comme des insuffisances de la glande et les traiter par l'extrait total de cette même glande, était un axiome d'une médecine relativement récente.

A côté de rares succès, dans l'immense majorité des cas on enregistrait des échecs.

Il fallait arriver en endocrinologie en général, à la conception d'une élaboration polyhormonale de la même glande, pour faire un pas en avant.

Effectivement des recherches ultérieures confirment cette manière de voir.

Déjà en 1912, Iscovesco observe pour la première fois une hyperplasie génitale chez les lapines vierges traitées par un extrait lipidique d'ovaire.

Mais il faut arriver aux travaux d'une importance capitale de ALLEN et DOISY, COURRIER, ASCHNER, — qui consistent à déclancher l'oestrus chez les femelles des rongeurs castrées préalablement; — pour se rendre compte du pouvoir oestrogène de certains extraits.

Ce sont les remarquables travaux d'ASCHEIM et ZONDER en 1927 qui démontrent la présence, dans les urines des femmes enceintes, des quantités remarquables de folliculine. Cette découverte a permis d'ailleurs l'extraction de l'hormone.

Deux ans plus tard, la folliculine a été isolée à l'état cristallisé par DOISY en Amérique, LAQUEUR en Hollande.

En même temps, ZONDER signale que l'urine de jument gravisée est beaucoup plus riche en facteurs oestrogènes que l'urine humaine: elle en contient en moyenne vingt fois plus.

GIRARD en France, reprend ces travaux et réussit en 1931, grâce à une méthode entièrement originale, à préparer la folliculine cristallisée à l'état de pureté absolue, en quantités pratiquement illimitées.

La folliculine devient dès lors d'un emploi thérapeutique courant.

Réalisant un progrès sur l'emploi d'extraits totaux, on était en droit de supposer que cette nouvelle arme thérapeutique était décisive et que, grâce à elle, le médecin arriverait à bout de ces « insuffisances ovariennes ».

Effectivement, les succès sont plus nombreux qu'a-

vec les extraits totaux, mais là encore on est obligé d'inscrire nombre d'insuccès, voire même des cas d'aggravation.

C'est parmi ces cas d'aggravation qu'on rencontre le plus souvent le syndrome hyperfolliculinique.

Mais comment les expliquer ?

Il appartient à la connaissance profonde du mécanisme physiologique de l'ovaire et de son déterminisme de nous donner la clef de voûte du système.



Physiologie normale de l'ovaire. — Avant de s'attaquer au syndrome pathologique, on doit faire un court aperçu sur la physiologie normale de l'ovaire.

Normalement l'activité de l'ovaire est celle d'un cycle bien déterminé commençant à la puberté.

On distingue physiologiquement deux phases en cours du cycle: c'est la phase folliculaire et la phase lutéinique.

L'hypophyse ayant brusquement augmenté sa sécrétion de gonado-stimuline A et commencé la production de gonado-stimuline B, la croissance des follicules ovariens va tout à coup s'accélérer: l'un de ceux-ci dépasse bientôt le diamètre critique de cinq mm., se creuse un antrum et secrète des quantités accrues de folliculine; cette production de folliculine atteint son maximum au bout d'une quinzaine de jours, au moment où le follicule, arrivé à sa matu-

rité, fait saillie à la surface de l'ovaire sous l'aspect d'un petit kyste tendu. L'imprégnation de l'organisme par l'hormone folliculaire est telle à ce moment que la folliculine filtre dans les reins, passe dans l'urine à la dose de 100-150 unités par jour.

Sous l'influence de cette active réaction folliculaire, l'endomène prolifère rapidement; son épaisseur quadruple, sa vascularisation augmente, de nombreuses glandes tubulaires apparaissent: c'est la « phase proliférative » du cycle menstruel, c'est la phase folliculaire.

Vers le quinzième jour, l'hypophyse augmente brusquement sa sécrétion de gonado-stimuline B: sous cette influence, le follicule de Graff éclate, met en liberté une ovule, qui commence à cheminer lentement le long des voies génitales supérieures, à la rencontre éventuelle d'un spermatozoïde, et dans la cicatrice folliculaire apparaît rapidement une glande endocrine temporaire, *le corps jaune*: celle-ci commence bientôt à produire la lutéine, mais continue en outre à sécréter de la folliculine.

Sous l'influence de cette double sécrétion hormonale, la prolifération endométriale continue, mais l'entrée en action de la lutéine change son caractère histologique; les glandes s'hypertrophient considérablement, deviennent tortueuses, donnant à la coupe de l'endomètre un aspect labyrinthique et sécrètent en abondance un liquide riche en glycogène: c'est la « phase sécrétoire ou prégravidique », c'est la « pha-

se lutéinique ». Cette phase est particulièrement favorable à la nidation et à la nutrition de l'œuf.

A ce moment, il y a dans le sang de la femme une quantité appréciable d'hormones ovariennes, folliculine et lutéine. L'élévation du taux de ces deux hormones détermine par voie réflexe une diminution de la sécrétion gonado-stimulante de l'hypophyse; la conséquence en est la dégénérescence du corps jaune qui commence vers le vingt-sixième jour, et la suppression des sécrétions de folliculine et de lutéine: sauf si l'œuf fécondé et implanté se substitue à l'hypophyse insuffisante en sécrétant du Prolan B.

La disparition du stimulus hormonal d'origine ovarienne fait que l'utérus se sépare brutalement des couches néoformées de sa muqueuse: c'est *l'hémorragie menstruelle*.

Le cycle menstruel est terminé, mais un second va immédiatement commencer parce que la baisse du taux des hormones ovariennes dans le sang va déclencher une augmentation de la sécrétion des gonado-stimulines par l'hypophyse.

Il en résultera la maturation d'un nouveau follicule, reprise de la sécrétion de folliculine, formation et dégénérescence d'un nouveau corps jaune, seconde hémorragie menstruelle: et ainsi de suite tous les vingt-huit jours environ, jusqu'à l'apparition de la première grossesse.

De ce court exposé résulte que les deux hormones ovariennes sont la folliculine et la lutéine.

La folliculine a une action essentielle: la prolifé-

ration utérine, portant à la fois sur le myomètre et l'endomètre. Cette action a été décrite plus haut.

La folliculine n'a aucune action stimulante sur l'ovaire: au contraire, les fortes doses d'hormone déterminent un certain degré d'atrophie ovarienne.

La folliculine a une action trophique sur la glande mammaire; elle détermine une hyperplasie de cet organe, mais est incapable de déclancher l'apparition de la sécrétion lactée; au contraire, elle semble avoir à cet égard un rôle inhibiteur.

Au point de vue chimique, la folliculine est une substance blanche, cristallisée, répondant à la formule $C^{19}H^{30}O^2$. La formule de constitution de l'hormone est à l'heure actuelle connue de façon certaine. Elle appartient à la même famille que le cholestérol.

La lutéine est l'hormone sexuelle secondaire qui est sécrétée par le corps jaune seulement pendant l'activité de cet organe, c'est-à-dire pendant les dix jours qui précèdent le début des règles et pendant la grossesse.

L'existence de cette hormone a été soupçonnée depuis longtemps par COURIER et LOEB, mais on la connaît d'une façon certaine seulement depuis les travaux de CORNER et ALLEN en 1929; ces auteurs réussirent les premiers à préparer des extraits de corps jaune capables de provoquer chez la lapine les transformations endométriales dites prégravidiques.

C'est seulement l'an dernier que plusieurs physiologistes ont réussi à préparer la lutéine cristallisée: ce sont ALLEN et HISAW en Amérique; FELS, SLOTTA

et RUSCHING, BUTTENAUDT et ses élèves en Allemagne; HARTMANN et WETTSKIN en Suisse.

La lutéine a pour fonction principale d'assurer la nidation de l'œuf fécondé.

L'action de la lutéine sur la muqueuse utérine ne peut être mise en évidence que lorsque celle-ci a été préalablement hyperplasiée par la folliculine.

La lutéine a une action inhibitrice très nette sur la contractilité du muscle utérin et aussi sur sa tonicité.

Au point de vue chimique, la lutéine est une substance du groupe des stéroïds.

Ces deux hormones, folliculine et lutéine, sont entièrement distinctes l'une de l'autre et ne peuvent, en aucune façon, se substituer l'une à l'autre bien que leurs sphères d'action soient communes.

S'il existe une synergie entre les actions de la folliculine et du corps jaune, à condition d'observer une succession chronologique correcte dans les modalités d'action des deux hormones, on peut aussi mettre en évidence un antagonisme entre leurs effets:

- a) L'hormone lutéale inhibe l'ovulation.
- b) L'excès de folliculine inhibe l'ovulation.
- c) La folliculine en excès inhibe la nidation de l'œuf.

Quoi qu'il en soit, un équilibre doit exister entre ces deux hormones, pour que le cycle soit normal. Si cet équilibre est rompu, il en résulte une série de troubles.

En résumé, le fonctionnement normal de l'ovaire est sous la dépendance de trois facteurs: folliculine, lutéine, hormones hypophysaires.

Le mécanisme de chacun de ces facteurs peut être vicié; il en résultera un excès ou une déficience.

Il convient dès lors de démembrer en syndromes ce qu'on englobait d'une façon statistique et par conséquent vague, sous le terme « d'insuffisances ovariennes ».

De cet ensemble se dégage nettement la vraisemblance d'un syndrome hyperfolliculinique qui fait l'objet de ce travail.

DIVISION DU SYNDROME HYPERFOLLICULINIQUE

- A. — SYNDROME GÉNITAL
- B. — SYNDROME BIOLOGIQUE
- C. — SYNDROME PHYSIOLOGIQUE
- D. — SYNDROME EXTRAGÉNITAL
- E. — DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

A. — SYNDROME GÉNITAL

Le tableau clinique de l'hyperfolliculinie est caractérisé par plusieurs ordres de troubles apparaissant à deux moments différents de la vie génitale:

I. — Le syndrome du quinzième jour,

II. — Un ensemble de troubles en rapport immédiat avec l'apparition des règles.

I. — Le syndrome du quinzième jour, ainsi que nous proposons de l'appeler avec le Dr. Gilbert DREYFUS, se manifeste par:

— L'apparition sans causes apparentes d'une petite métrorragie qui, dans la plupart des cas, est réduite à une goutte de sang;

— Un écoulement glaireux plus ou moins abondant;

— Des douleurs pelviennes plus marquées d'un côté que de l'autre; c'est du côté le plus sensible qu'on peut trouver un ovaire augmenté de volume et perceptible au palper;

— Une congestion mammaire plus ou moins intense donnant à la malade une sensation de gonflement de la poitrine qui devient douloureuse.

II. — De beaucoup les plus significatifs sont les troubles en rapport immédiat avec la menstruation.

La place prédominante revient aux troubles du flux menstruel lui-même.

Ces troubles peuvent porter sur:

— *La date d'apparition.* C'est ainsi que les règles peuvent être précoces ou tardives. Il en résultera un allongement ou un raccourcissement du cycle.

— *Sur leur intensité.* — En effet, chez les hyperfolliculiniques, les règles peuvent aller, suivant les cas, de l'extrême abondance à l'aménorrhée complète avec tous les intermédiaires possibles entre ces termes extrêmes. En règle générale, quelle que soit la forme, le sang menstruel peut contenir des caillots et mélange de glaire. Au lieu d'être rouge comme dans les cas normaux, le sang menstruel peut être brun noir et d'odeur forte.

— *Sur leur durée.* — La durée normale de quatre à cinq jours est rarement réalisée dans le syndrome hyperfolliculinique. Le plus souvent, il s'agit des variations en plus ou en moins suivant les cas,

La durée peut être portée à huit ou dix jours, ou, à l'opposé, à un ou deux jours.

Quoi qu'il en soit, les trois facteurs, date d'apparition, intensité, durée, peuvent s'intriquer en tous sens pour réaliser autant de cas d'espèce qu'il y a de malades.

A côté des troubles du flux menstruel qui constituent les signes majeurs du tableau clinique, il y en a d'autres qui occupent une place de choix.

La douleur est un compagnon à peu près habituel précédant les règles de quelques jours ou de quelques heures.

Siégeant dans le bas ventre, elle est à prédominance unilatérale. Son intensité est variable, mais parfois assez intense pour obliger la malade à s'aliter.

La poussée mammaire, d'intensité variable, peut être plus ou moins douloureuse. Elle fait son apparition la veille ou quelques jours avant les règles.

Ce tableau clinique, somme toute assez pauvre en signes par ailleurs variables, n'est pas toujours suffisant par lui-même pour permettre de poser avec certitude le diagnostic d'hyperfolliculinie.

Cependant il constitue, comme y insiste Seguy, une indication extrêmement précieuse pour aiguiller le médecin vers d'autres recherches.

Sans doute il serait difficile de trouver en médecine une indication plus nette de la nécessité de la collaboration entre la clinique et le laboratoire, sans laquelle aucun progrès ne serait désormais possible.

Ceci nous amène à parler des tests biologiques et physiologiques.

B. — SYNDROME BIOLOGIQUE

La biologie est le point crucial autour duquel grave tout le problème, puisque d'une part elle permet de poser avec certitude un diagnostic, d'autre part de suivre l'efficacité du traitement.

Son but est la mise en évidence des propriétés pharmacodynamiques, oestrogènes de la folliculine du sang et des urines.

Ces propriétés stimulent le développement du tractus génital, influent sur la mucification vaginale, agissent sur la féminisation du plumage et principalement sur la métaplasie épithélioïde de l'épithélium vaginal des femelles ovariectomisées de certaines espèces.

L'utilisation de la méthode est justifiée par la préparation relativement facile et par sa grande sensibilité. Une restriction serait à faire, à savoir, que des substances voisines de la folliculine ont les mêmes actions (équiline, équilidine, les hipulines).

Cependant l'appréciation quantitative est largement suffisante pour les besoins de la clinique.

Le procédé de dosage comporte deux temps:

— Le premier temps comporte la concentration du principe oestrogène. On se servira des préparations

des extraits à partir du sang et des urines. Les techniques proposées sont nombreuses.

Nous empruntons à H. SIMONNET les données concernant la technique.

I. — *Préparation d'extraits à partir du sang.* — Le sang, obtenu par ponction veineuse ou par ventouse scarifiée, est reçu dans cinq volumes d'alcool à 90°C, le coagulum, séparé par filtration et repris par deux volumes d'alcool, est soigneusement exprimé. Les extraits alcooliques réunis sont concentrés par distillation à basse température, leur résidu est épuisé par l'éther. L'extrait éthéré, desséché sur sulfate de sodium anhydre, est concentré à petit volume et incorporé à une quantité convenable d'huile d'olive stérile; l'éther est chassé par évaporation. On obtient ainsi une solution huileuse injectable, dont un centimètre cube correspond, par exemple, à 20, 50 ou 100 cm³ de sang.

On traite généralement le sang total, la répartition de la folliculine entre le plasma ou le sérum et les globules étant à peu près égale.

2. — *Préparation d'extraits à partir de l'urine.* — L'urine recueillie, après toilette vaginale, dans un récipient propre, est amené à pH³ par addition d'acide chlorhydrique. Bien que la fermentation ammoniacale ne soit pas une cause de destruction de l'hormone, il est préférable, dans le cas où l'urine ne peut être traitée tout de suite, d'en assurer la conservation par l'addition de quelques gouttes de la solution de lugol. L'urine est concentrée au dixième de

son volume, puis soumise à une hydrolyse de dix minutes en acide chlorhydrique N/10. Le liquide refroidi est épuisé par l'éther ou le benzène, l'extract, déshydraté par contact avec du sulfate de sodium desséché, est concentré et incorporé à une quantité convenable d'huile d'olive stérilisée.

Cette technique permet d'avoir des résultats toujours comparables.

— Le deuxième temps qui se subdivise à son tour:

a) *Préparation de l'animal réactif.*

b) *Titrage proprement dit.*

a) *Préparation de l'animal réactif.* — L'ovariectomie de la souris ou de la rate est une intervention d'exécution aisée. Elle est pratiquée aseptiquement sur l'animal adulte (souris de 16-18 gr., rate de 100-120 gr.), anesthésié à l'éther.

La voie abdominale médiane est préférable à la voie lombaire. L'opération doit être complète et il convient d'éviter avec soin l'implantation accidentelle de fragments ovariens, dont la présence rendrait ultérieurement l'animal inutilisable.

Les animaux peuvent être examinés dix jours environ après l'intervention. Le fluide vaginal, prélevé au moyen d'une anse métallique stérilisable, examiné à l'état frais, coloré par le bleu de méthylène, entre lame et lamelle, sous un grossissement de 300-400. Il doit révéler la présence de leucocytes plus ou moins nombreux, l'absence de cellules épithéliales et de cellules kératinisées anucléées.

Les sujets ainsi au repos reçoivent, en trois injec-

tions égales, la dose d'extrait à essayer; ils sont examinés le deuxième jour et le troisième jour qui suit celui de l'injection, à raison de deux examens quotidiens; ils sont ensuite examinés une fois par jour.

La réaction positive est caractérisée par l'aspect grenu (caséum) du prélèvement, la présence de cellules épithéliales et kératinisées, et l'absence totale ou relative de leucocytes. Il suffit qu'une fois, au cours des examens, on observe ce type de réaction, pour qu'elle soit qualifiée de positive; une réaction plus prolongée indique qu'un excès d'hormone a été administré.

La sensibilité des animaux doit être éprouvée avec la folliculine standard. Deux réponses au moins, l'une positive, l'autre négative, sont nécessaires pour étalonner les animaux.

b) *Titrage proprement dit.* — Dans le cas du sang, il n'est pas en général possible de faire plus d'un seul essai.

Dans le cas de l'urine, le matériel d'extraction étant plus abondant, on pourra faire un premier essai d'orientation avec des doses d'extrait représentant respectivement 100 cm³ et 20 cm³ d'urine, correspondant à 10 et 50 unités par litre d'urine. Suivant les résultats obtenus, on pratiquera de nouveaux essais à des doses appropriées, afin de préciser le plus étroitement possible le nombre d'unités de principe oestrogène contenues dans un litre d'urine.

Les résultats sont énoncés tantôt en unités-souris,

tantôt en unités-rat, tantôt en unités internationales.

Il es évident qu'il serait préférable de les exprimer en unités internationales. Toutefois, de trop nombreux résultats ont été obtenus et exprimés en unités absolues pour qu'il soit légitime de les négliger. On peut admettre qu'une unité internationale correspond à une unité-souris et une unité-rat à 5-10 unités-souris.

Ces dosages ont permis de suivre le cycle normal de la folliculine dans l'organisme.

— Le taux de folliculine dans le sang subit une croissance progressive, et atteint son maximum au quinzième jour.

Alors qu'avec 30 cc. à 40 cc. de sang, on n'obtient aucune réponse pendant cette première quinzaine, par contre la réaction devient positive principalement pendant la dernière semaine.

— La folliculinurie normale a été étudiée à un double point de vue:

— élimination totale de la folliculine au cours du cycle menstruel;

— variation de l'élimination au cours du cycle menstruel.

Le premier, le moins important, a donné des chiffres variables, suivant les auteurs.

FRANK estime cette élimination à 1.200-1.500 unités-souris.

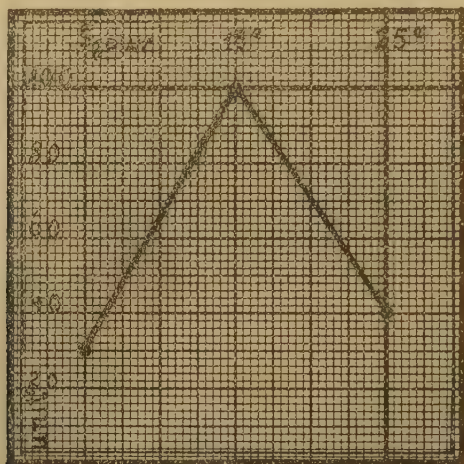
REICHELt arrive au chiffre important de 20.000 unités-souris.

BRAUDWEIN trouve deux types. un type bas avec

225 unités-rat et un type élevé avec 450-900 unités-rat.

Le deuxième, de beaucoup le plus important, est loin de répondre à une modalité univoque.

Le taux de la folliculinurie normale est bas pendant la première semaine après les règles, c'est-à-dire moins de 30 u. Il s'élève vers le quinzième jour jusqu'à 100 u., pour baisser de nouveau avant la menstruation, 10 u. à 50 u.



Courbe normale

Ce mode à une seule maxima est le plus fréquent (70 p. 100 des cas). A côté de ce mode d'élimination, on peut distinguer avec BRAUWDEIN d'autres types, qui sont en quelque sorte un terme de passage vers la folliculinurie pathologique.

Il est tout à fait exceptionnel d'observer une élimination de folliculine pendant les règles.

Quoi qu'il en soit, c'est de l'évolution de ce cycle et de l'impossibilité pratique d'un dosage trop fréquent chez une même malade, qu'on doit déduire le moment de faire des prélèvements pour tirer le maximum de renseignements.

D'après SIMONNET, lorsqu'il y a un cycle ou une ébauche de cycle menstruel, on peut adopter l'un des deux modes suivants :

a) Dosage aussi bien de la folliculine sanguine qu'urinaire, le 14^e et le 23^e jour.

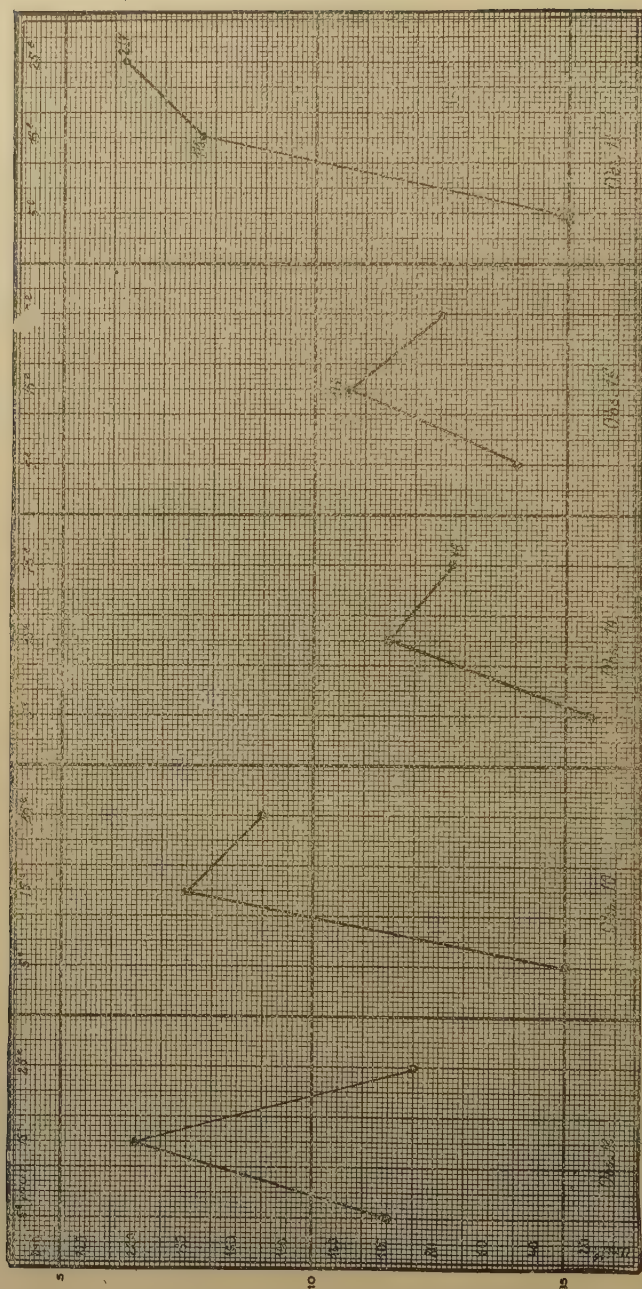
b) Dosages de la folliculine sanguine comme précédemment mais la folliculine urinaire le septième, le quatorzième et le vingt-troisième jour.

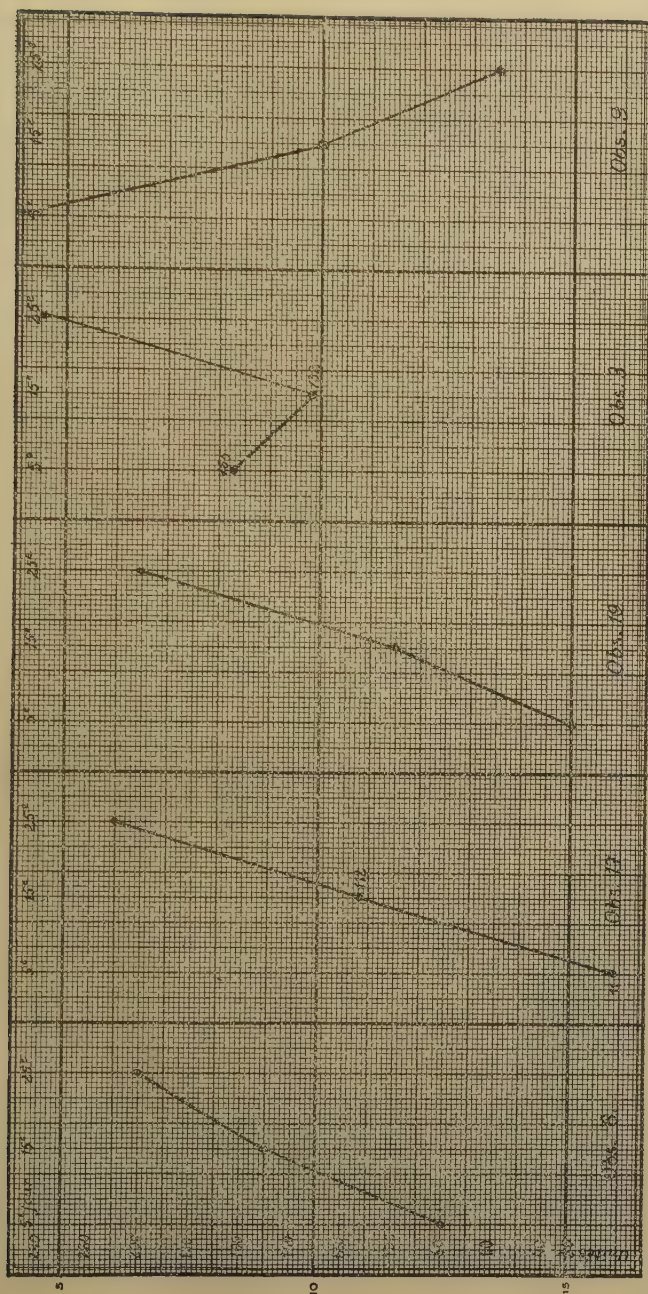
Les méthodes de dosage, malgré leur précision, ne sont pas exemptes de certaines critiques.

Il est évident que la folliculinémie exprime mieux l'activité sécrétoire de la glande. La folliculinurie fait abstraction de la quantité éliminée par l'intestin. D'autre part, le rein fait jouer une série d'inconnues qui soulèvent autant de problèmes.

C'est à la lumière du cycle normal que nous pouvons juger les variations pathologiques dues à un excès de folliculine. Celui-ci se traduira par trois types de courbes (Dr. Gilbert Dreyfus) (Voir planche dosages).

Le premier type, c'est l'exagération de la courbe normale. Nous rappelons que celle-ci a la forme d'un





V renversé dont le sommet correspond au quinzième jour.

Le deuxième type se caractérise par une décroissance ou inversion de la courbe normale qui exprime une sécrétion de folliculine trop précoce.

Enfin le troisième type se caractérisant par une croissance continue et qui traduit une sécrétion de folliculine trop prolongée.

En attendant un meilleur dosage qui sera d'ordre chimique, nous posons en principe que tous ces résultats doivent être confrontés avec la clinique qui garde tous ses droits.

C. — SYNDROME PHYSIOLOGIQUE

A côté des arguments cliniques et biologiques, la physiologie vient renforcer l'individualité du syndrome hyperfolliculinique.

C'est grâce à l'endocrino-diagramme de DAUSSET et FERRIER qu'on est en possession d'un test de valeur diagnostique, aussi bien que du point de vue de la conduite du traitement.

Le principe de l'endocrino-diagramme est de date ancienne.

En effet, Hoppe Seyler, en 1862, a découvert la possibilité de voir les bandes d'absorption caractéristiques de l'ooxyhémoglobine dans les tissus vivants.

FUMOUSE étudie dans sa thèse de 1870 les spectres d'absorption du sang.

STROGANOFF observe non seulement le spectre de l'oxy-hémoglobine, mais encore la réduction de cette oxyhémoglobine après arrêt de la circulation par une ligature.

VIERORDT, en 1878, fixe le temps normal de cette réduction entre deux minutes et deux minutes et demie.

HENOCQUE enfin étudie tout spécialement ce phénomène et lui donne sa véritable signification en s'attachant à en faire une mesure de la consommation d'oxygène par les tissus.

Dans cette mesure, deux facteurs interviennent: le temps nécessaire à la réduction d'une part, la quantité d'oxy-hémoglobine à réduire d'autre part.

Reprenant les expériences d'HENOCQUE, A.-C. GUILLAUME signalait en 1923 la possibilité de se servir de la formule d'HENOCQUE pour pratiquer un métabolisme de base extemporané.

En Allemagne, MEYER et REINHOLD, LUCAS, ZONDEK et UCKO, ROCH enfin signalent que le temps de réduction de l'oxyhémoglobine est raccourci chez les hyperthyroïdiens, allongé chez les hypothyroïdiens.

Envisagé ainsi, le procédé est simplifié mais les indications qu'il fournit sont moins précises et on ne peut lui demander une corrélation véritable avec le métabolisme de base.

Se basant sur les recherches de Ptatseck et Szuperski concernant la diathermie du corps thyroïde et son action sur le métabolisme de base, DAUSSET et FERRIER ont étendu ces recherches à diverses glan-

des à sécrétion interne, ovaire, hypophyse, glande mammaire.

S'appuyant sur ces recherches, FERRIER eut l'idée d'utiliser le fait que, sur une glande en équilibre, le courant d'Arsonval n'amène aucune variation de métabolisme de base, tandis qu'une variation se produit lorsque le déséquilibre endocrinien existe.

Au lieu d'utiliser le métabolisme basal, FERRIER utilise le temps de réduction de l'hémoglobine dans le sang.

C'est ainsi qu'on arrive à l'électrodiagramme endocrinien de DAUSSET et FERRIER.

Voici la technique de cette épreuve :

On arrête la circulation d'un segment de la peau — espace interdigital à la base du pouce et de l'index — à l'aide d'une pince spéciale circulaire. On interpose ensuite la pince entre une source lumineuse et le spectroscope. En regardant, on remarque sur le spectre les deux bandes sombres de l'oxyhémoglobine. Au bout d'un certain temps, mesuré au chronomètre, les deux bandes se sont fusionnées en une seule; c'est la bande de l'hémoglobine réduite. Le moment du virage est suffisamment net pour pouvoir être apprécié à quelques secondes d'erreur près, pour un œil un peu exercé.

— La valeur moyenne de ces mesures effectuées en dehors de toute excitation glandulaire, a été estimée par les auteurs, après nombreuses expériences à cent trente secondes environ, durée du temps de réduction de l'hémoglobine.

Comme M. Ferrier l'a fait si bien remarquer, ce temps peut varier après excitation d'une glande endocrine quelconque par la d'arsonvalisation. Cette observation a conduit à la technique suivante pour pouvoir déterminer l'endocrinodiagramme.

On effectue une première mesure, en dehors de toute excitation glandulaire, qui donne le chiffre de base pour une malade donnée, chiffre qui peut être au-dessus, au-dessous, ou encore au voisinage de notre zéro, c'est-à-dire cent trente secondes. Ensuite l'on fait subir à la malade une séance de diathermie thyroïdienne de cinq à dix minutes.

Une nouvelle mesure du temps de réduction de l'oxyhémoglobine est alors effectuée, qui nous donne un nouveau chiffre, voisin ou différent du premier.

L'on procède de la même façon et sans interruption pour une d'arsonvalisation hypophysaire, ensuite ovarienne et enfin mammaire. On obtient finalement cinq chiffres que nous reproduisons à intervalles égaux sur une échelle graduée en secondes, portant un axe correspondant au chiffre normal.

On réunit ces cinq points par quatre lignes droites et on obtient un schéma figurant soit une ligne brisée, soit une ligne sensiblement droite. En cas de ligne droite, nous concluons à un diagnostic négatif et à l'abstention de tout traitement par la d'arsonvalisation endocrinienne, même si cette ligne droite, parallèle à l'axe normal, se trouve très éloignée de ce même axe, au-dessus ou au-dessous. Dans cette éven-

tualité, on doit sans doute admettre qu'il existe un certain équilibre endocrinien.

Dans tous les autres cas, on obtient une ligne brisée; et pour chaque glande nous voyons si son excitation électrique a ramené le chiffre vers l'axe de la normale, ou au contraire si elle l'en a écarté, et nous en déduirons que la d'arsonvalisation de cette même glande est indiquée ou au contraire défavorable. On applique la d'arsonvalisation aux glandes qui ramènent le chiffre vers la normale.

Ces différences entre les valeurs successives doivent être assez prononcées, au moins vingt secondes, pour qu'on puisse déduire des indications thérapeutiques précises. Lorsque deux glandes excitées successivement donnent sur le schéma une image représentant soit un V, soit un V renversé, nous admettons généralement que ces deux glandes s'équilibrent et qu'il est préférable de s'abstenir d'exciter celle qui ramène vers la normale.

Pour interpréter ces diagrammes endocriniens, il faut tenir compte des faits suivants:

— Le temps de réduction de l'oxyhémoglobine est une valeur sensiblement fixe chez un sujet donné, ainsi que Porge l'a établi dans sa thèse et ainsi que Dausset et Ferrier l'ont vérifié à plusieurs reprises.

— Ce temps de réduction varie dans des proportions souvent considérables par excitation d'une région endocrinienne sans que cette région soit forcément la région thyro-parathyroïdienne.

— Le temps de réduction de l'oxyhémoglobine ne

varie pas sensiblement après excitation d'une région du corps dans laquelle ne se trouve pas de glande à sécrétion interne.

— Le temps de réduction de l'oxyhémoglobine ne varie pas lorsque l'excitation porte sur une région glandulaire dans laquelle la glande n'existe pas; il en est de même dans les cas de ménopause naturelle ancienne. Par contre, FERRIER l'a vu varier chez des ménopausées récentes et plus particulièrement chez une castrée par rayons X chez laquelle le traitement institué suivant les indications du diagramme a ramené des règles en moins d'un mois alors que la castration remontait à deux ans.

Ainsi il faut tenir compte que l'électrodiagramme endocrinien est une épreuve provoquée et qu'elle ne saurait à elle seule constituer une épreuve diagnostique. Le diagnostic dépend de l'interprétation des épreuves provoquées qui doivent corroborer les données fournies par la clinique et par les épreuves biologiques.

De plus, l'endocrinodiagramme ne préjuge pas de la gravité d'un état, il indique simplement le déséquilibre endocrinien et l'action thérapeutique à exercer sur une ou plusieurs glandes afin de réaliser un équilibre détruit.

De même l'électrodiagramme est un instantané endocrinien, notion extrêmement importante, d'où découle une interprétation exacte parce que suivant le moment des règles auquel a été pratiqué le diagramme, on peut trouver chez les hyperfolliculiniques des

diagrammes donnant des indications en apparence opposées.

C'est ainsi que chez ces malades on trouve le plus souvent, et ceci paraît constituer un véritable test d'hyperfolliculinie, des indications thyroïde-mammaire ou hypophyse - mammaire, moins fréquemment, mais seulement si le diagramme est pratiqué dans les quinze jours qui suivent l'apparition des règles. C'est à cette époque, c'est-à-dire entre le dixième et le quinzième jour qui suivent les règles, qu'il faut pratiquer le diagramme lorsqu'on cherche une vérification d'un diagnostic clinique d'hyperfolliculinisme.

Passée cette date, on peut trouver une indication ovarienne qui témoigne simplement de la présence d'un corps jaune qui en réalité peut être insuffisant.

En dehors de ces cas, on peut trouver une indication mammaire pendant tout le mois. Ce diagramme correspond aux très grandes hyperfolliculiniques qui présentent en même temps une déficience totale du corps jaune.

Il résulte de tout ce que nous avons vu jusqu'ici que la clinique fournit les indications de recherches de laboratoire à entreprendre. Les réponses du laboratoire à côté de leur valeur diagnostique nous fournissent les directives thérapeutiques.

D. — SYNDROME EXTRAGÉNITAL

Déjà la physiologie nous montre des corrélations étroites entre l'ovaire et les autres glandes endocrines d'une part, entre le système endocrinien et le système neuro-végétatif d'autre part.

La clinique se trouvera en plein accord avec les données de la physiologie.

Il nous reste maintenant à envisager une série de troubles extragénitaux qui peuvent marcher de pair avec le syndrome hyperfolliculinique et qui donnent à ce syndrome un intérêt diagnostique et thérapeutique dans la pratique de médecine générale (1).

a) HYPERFOLLICULINE ET ASTHME

OBS. I. — Mme G..., 27 ans (Dr. Gilbert Dreyfus).

La malade vient consulter pour des crises d'asthme vrai, ces crises étant toujours annoncées par des éternuements et de la rhinorrhée.

Dans les antécédents de la malade, on trouve: une coqueluche avec bronchopneumonie dans l'enfance. Depuis la puberté, elle est sujette à des crises de coryza spasmodique avec quelques phénomènes bronchitiques.

C'est à partir de 21 ans que les crises d'asthme vrai ont fait leur apparition.

(1) Gilbert DREYFUS, MATHIVAT et WIMPHEN. — Le syndrome hyperfolliculinique, son traitement par les injections de corps jaune. (*Communication à la Société Médicale des Hôpitaux, Paris.*)

La malade consulte pour la première fois en Octobre 1932. C'est une colitique avec constipation, météorisme abdominal et gros foie des intestinaux.

Au point de vue menstruation, on apprend que la malade est mal réglée. Les règles sont irrégulières avec tendance au retard.

Tous les traitements classiques ont échoué; le régime végétarien seul a amené un certain répit. Les crises d'asthme sont calmées par l'adrénaline, le sérum de Heckel, l'éphédrine, qui n'ont aucune action préventive. Les crises ont au contraire certaine tendance à se rapprocher.

En décembre 1932, à la suite d'un attouchement au Bonain du ganglion sphéno-palatin, les crises d'asthme disparaissent, mais on apprend bientôt que la malade est enceinte. Pendant les neuf mois de la grossesse, la malade n'a pas eu de crises d'asthme.

En novembre 1933, sitôt après l'accouchement, les phénomènes spasmodiques (rhino-bronchiques) ont réapparu, en même temps qu'une grande fatigue, de l'anémie et de l'hypotension. Ces troubles ont été rapidement améliorés par l'extrait surrénal et le foie de veau.

En janvier 1934, les crises d'asthme ne sont pas encore améliorées et tendent au contraire à se rapprocher. On institue un traitement par la pilocarpine, par bismuth, charbon, paraffine, le régime est sévère. La malade fait des cures à Vichy et prend des cholagogues divers. Mais échec du traitement.

En mars 1934, à la suite d'un traitement, on remarque une aggravation manifeste. La malade fait une poussée de bronchite asthmatique, fébrile et très rebelle aux médications usuelles. Reprise de la pilocarpine; injections d'ovaire total qui semblent atténuer le retard menstruel. La malade qui est cantatri-

ce et dont la vie est entravée par ce rhume se demande si elle ne va pas être obligée de l'abandonner.

D'avril à juin 1934, l'état de la malade est stationnaire. Malgré les injections d'ovaire total, le retard des règles atteint douze à vingt-deux jours. On essaie l'auto-hémothérapie et des injections d'extrait de rate.

En juillet, l'asthme nasal continue; la malade n'a pas de grosses crises bronchiques.

En août-septembre, comme chaque année, répit de deux mois. La malade passe ses vacances dans les Landes.

En octobre, on note le retour des crises et du découragement. A l'auscultation, on entend des râles sibilants en permanence. Expectoration muqueuse presque tous les matins.

En novembre, on pratique une radioscopie qui se montre négative, en même temps que l'examen des crachats. A ce moment, le retard des règles atteignait presque un mois. On pratique en trois jours six injections de folliculine. Le lendemain de la dernière la malade ait jamais eue, en même temps qu'apparition éclate la crise d'asthme la plus violente que raissent les règles.

L'action expérimentalement nocive de la folliculine, la disparition antérieure de toute manifestation asthmatique pendant la grossesse, nous poussent à prescrire des injections de corps jaune.

L'effet de ce traitement dépasse toutes les espérances.

De novembre 1934 à mai 1936, soit pendant un an et demi, on peut dire que, grâce à des injections quotidiennes, puis bi-hebdomadaires de corps jaune, associées à la prise « per os » du même produit, l'as-

thme est pratiquement éteint. L'emploi d'éphédrine est devenu rare. Auscultation toujours négative, expectoration nulle. Pas même de coryza; la malade a une vie normale. Les règles sont plus régulières, mais ont toujours une tendance au retard.

A noter qu'à l'occasion d'une grippe sérieuse en mars 1935, on trouvait à l'auscultation quelques râles de brochite sans que la moindre gêne respiratoire se soit manifestée.

Actuellement, la malade mène une vie normale, les crises étant disparues sous l'influence du traitement par le corps jaune.

*
**

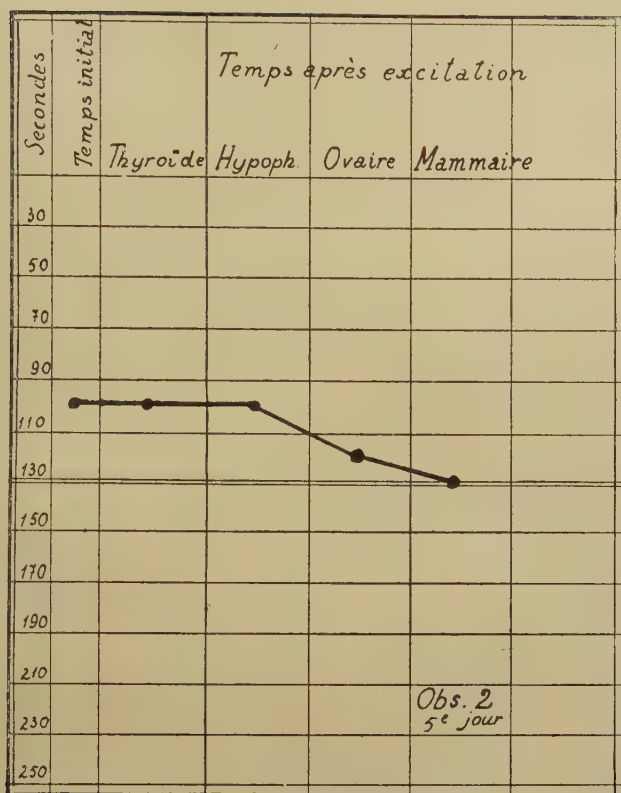
OBS. 2. — (Dr. Gilbert Dreyfus). Mlle L..., 25 ans, vient consulter pour des crises d'asthme.

Les crises d'asthme sont apparues à l'âge de 16 ans. Auparavant souffrait de migraines qui ont disparu. Les crises d'asthme font leur apparition à la venue de chaque règle, deux jours avant et aussi au douzième ou quinzième jour après les règles.

Cycle menstruel de 28 jours; les règles sont régulières, leur durée étant de trois à quatre jours. Elles sont douloureuses et peu abondantes. Poussée mammaire intense.

L'endocrinodiagramme montre une indication mammaire; cependant échec du traitement électrique (voir diagramme).

On soumet la malade à un traitement par injections de corps jaune, en raison de une injection tous les deux jours à partir du douzième jour après les règles. Jusqu'à présent, aucune crise d'asthme.



*
**

b) HYPERFOLLICULINIE ET URTICAIRE

OBS. 3 (Dr. Gilbert Dreyfus). — Mme P..., 41 ans, vient consulter pour des crises d'urticaire.

En interrogeant la malade, on apprend que la première crise est apparue vers l'âge de 13 ans, alors qu'elle venait d'avoir ses premières règles. Depuis,

les crises surviennent presque tous les jours. Elles peuvent être provoquées par la moindre émotion, par le changement de température; les saisons influent aussi.

Les crises deviennent plus fréquentes et plus intenses cinq à six jours avant les règles.

Réglée à 13 ans, normalement réglée; la durée des règles est d'un jour, un jour et demi; leur quantité est diminuée.

La congestion mammaire intense et douloureuse fait son apparition dans les deux ou trois jours qui précèdent les règles.

Parfois la malade perd une goutte de sang vers le quinzième jour après les règles.

Les crises d'urticaire sont précédées d'un petit prodrome caractérisé par une sensation d'étouffement et des picotements. Il suit un gonflement œdémateux généralisé avec rougeur des téguments. En quelques minutes — un quart d'heure au plus — apparaissent des papules ortiées puis les vésicules caractéristiques. Ces éléments éruptifs s'accompagnent d'un prurit intense.

Les crises durent une heure, une heure et demie.

En plus, la malade présente un état nerveux très accentué, se caractérisant par du tremblement, agitation.

Frilosité habituelle; acrocyanose.

Un dosage de la folliculine dans les urines montre un taux d'élimination élevé pendant tout le long du cycle, avec un maximum le 25^e jour.

La malade a été soumise au traitement quotidien par le corps jaune, depuis le mois de mars 1936, et elle est actuellement en cours de traitement. Les crises d'urticaire se sont espacées; elle est beaucoup

moins nerveuse; l'aspect de la malade est plus calme.



c) HYPERFOLLICULINIE ET FIÈVRE

OBS. 4 (Dr. Gilbert Dreyfus). — Mlle B..., 25 ans, consulte pour asthénie, émotivité et surtout fièvre continue aux abords de 38°, surtout depuis plusieurs années, et pour laquelle on n'a trouvé aucune cause apparente.

Les règles sont insuffisantes; leur durée est de deux jours; tendance au retard (4-5 jours chaque mois). Parfois douleurs pelviennes quelques jours avant les règles.

Kératose et pilosité marquée.

Le traitement par l'hormovarine ne donne aucun résultat. L'antélobine paraît raccourcir la durée de la fièvre qui disparaît après les règles, mais revient à la phase prémenstruelle. Sous l'influence du Benzogynoestryl, les règles augmentent en quantité, mais deviennent douloureuses. La fièvre et l'asthénie prémenstruelles se trouvent aggravées.

On institue un traitement par injections de corps jaune; on fait six injections à raison de une tous les deux jours à partir du 11^e jour après les règles.

La première série est sans grand effet, mais la malade avait déjà fait ce mois-là, cinq jours après les règles, une injection de benzogynoestryl.

Dès la deuxième injection de la 2^e série, disparition de la fièvre prémenstruelle et de la fatigue qui lui faisait habituellement cortège.

Depuis un mois, la température n'a pas dépassé

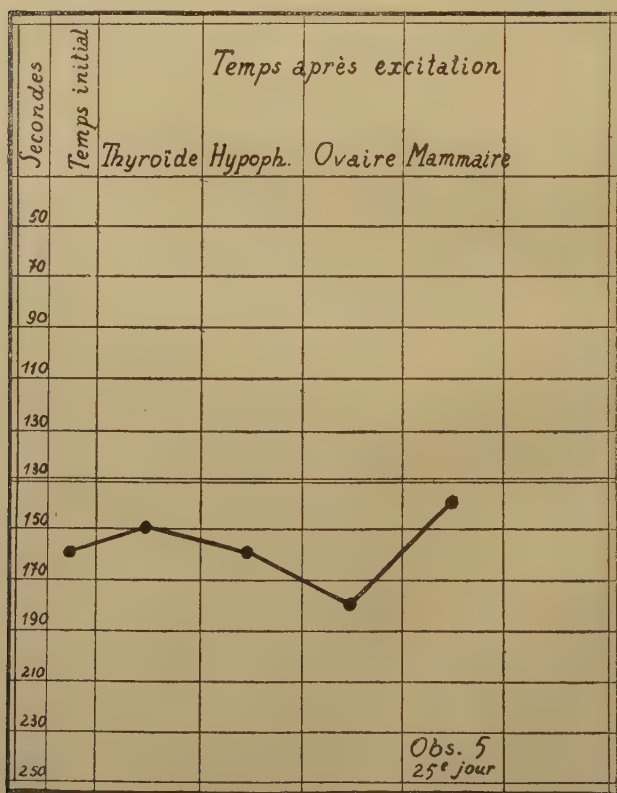
37°6 le soir; elle oscillait auparavant entre 37°8 et 38°2.



HYPERFOLLICULINIE ET MIGRAINES

OBS. 5 (Dr. Ferrier). — Mlle A..., 34 ans, réglée à 12 ans, n'a jamais été bien réglée.

Vient consulter pour des crises de migraine ex-



trêmement violentes, se reproduisant au moins une fois par semaine, mais marquant toujours un paroxysme au moment des règles et vers le 15^e jour du cycle menstruel.

Les crises qui se produisent à ces époques sont toujours accompagnées de vomissements, tandis que les autres le sont d'une façon beaucoup moins fréquente. De plus, les migraines des règles et du 15^e jour durent au moins 48 heures, tandis que les autres ne dépassent pas vingt-quatre heures.

Les règles sont lentes, présentent des caillots. Le cycle est de 21 jours.

Poussée mammaire très violente et douloureuse.

Pilosité habituelle; acrocyanose marquée surtout au tiers inférieur des jambes.

Hypertrichose au niveau de la poitrine, de l'avant-bras et des bras, sur les jambes.

L'électrodiagramme montre une indication mammaire nette.

La malade a été traitée par application de diathermie mammaire. Après 18 séances, les crises de migraine s'espacent; il persiste des céphalées sans vomissements, n'obligeant plus la malade à prendre des cachets. Le cycle menstruel augmente et revient à 28 jours. Disparition des caillots.

*
**

PALPITATIONS, EXTRASYSTOLES

TROUBLES NEURO-CIRCULATOIRES

1. — Une de nos malades (Mme C..., 39 ans), soignée depuis longtemps pour palpitations, crises de

tachycardie, extrasystoles à prédominance préménstruelle, asthénie, signale que depuis quelques mois elle perd deux fois par mois. Une fois sur deux les règles sont abondantes et accompagnées d'un gros gonflement des seins; une fois sur deux les règles sont minimales et ne s'accompagnent pas de congestion mammaire.

Malgré son désir, cette femme n'a pu avoir de grossesse depuis dix ans. Cette malade est justiciable du traitement lutéinique.

2. — Une autre malade (M^{lle} G..., 33 ans), outre palpitations et extrasystoles, a fréquemment des crises de tachycardie paroxystique. Elle a des règles abondantes durant sept jours, avec tendance à l'avance. Grosse congestion mammaire préménstruelle. Présente un syndrome au 15^e jour au complet. Hypertrichose.

Pendant les grossesses, disparition des troubles neuro-circulatoires qui, par contre, ont été aggravés sous l'influence d'un traitement par injections d'ovaire et de folliculine, essayé à plusieurs reprises.

3. — Dans une troisième observation (M^{lle} D..., 24 ans), la folliculine conseillée en raison de son nervosisme préménstruel, a également aggravé les troubles circulatoires: cyanose des extrémités, mains froides et mortes, engelures, — et favorisé le développement de poils sur les jambes. L'hyperfolliculinisme se traduit par un gonflement des seins trois jours avant les règles qui sont très abondantes et par des douleurs pelviennes.

HYPERFOLLICULINISME ET AUTRES GLANDES ENDOCRINES

En premier lieu, on peut ranger les troubles en relation avec l'action extragénitale de l'hypophyse. On connaît expérimentalement et cliniquement l'action morphogène du lobe antérieur de l'hypophyse due à la sécrétion d'une hormone somatotrope.

On connaît d'autre part les réactions réciproques entre l'ovaire et l'hypophyse. L'excès de folliculine inhibe les hormones hypophysaires.

Une expérience de ZONDEK est très instructive à ce point de vue.

L'expérience a été faite sur des rats infantiles âgés de trois à quatre semaines, du poids de 25 gr.; ces animaux recevaient de l'hormone folliculaire par voie sous-cutanée deux fois par semaine.

L'auteur se servait, soit de l'hormone en solution aqueuse ou en solution huileuse, soit de l'éther benzoïque de l'hormone dihydrofolliculaire.

Les animaux témoins recevaient des injections sous-cutanées de sérum physiologique ou d'huile d'olive.

La folliculine à la dose de 100 u. S, en administration bi-hebdomadaire, n'a pas d'action sur la croissance. Au bout de quatre mois de traitement, ces animaux qui reçurent une dose totale de 2.900 u. S, ne se distinguaient ni par leur taille, ni par leur poids des témoins. La dose de 1.000 u. S. administrée deux fois par semaine avait une action inhibitrice nette

sur la croissance. L'inhibition de la croissance est parallèle à l'élévation de la dose d'hormone.

Après un traitement de trois à quatre mois, la différence de poids est de 43 p. 100. Les témoins pèsent 164 gr. et les animaux traités 96 gr.

L'auteur attire l'attention sur les changements observés dans le pelage des animaux: le poid devient dur et caduc, particulièrement dans la région fessière.

H. M. EVANS et LONG ont obtenu des animaux géants en administrant aux rats de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse. L'auteur a démontré que cette action pouvait être inhibée par l'action de l'hormone folliculaire. Si les deux auteurs précités obtinrent des géants avec l'hormone du lobe antérieur, ZONDEK obtient des nains avec l'hormone folliculaire.

Il est dès lors logique de penser que des troubles semblables pourront se manifester en clinique.

Le problème se pose de savoir si les hyperfolliculiniques répondent à un type morphologique unique, tel que certaines expériences pourraient le faire supposer a priori.

Il n'en est rien en clinique où des types variables peuvent être réalisés.

Dans une première catégorie de faits, le syndrome hyperfolliculinique s'associe à une obésité qu'il serait malaisé de mettre toujours sur le compte d'une suralimentation ou d'un manque d'activité suffisan-

te. Un signe qui nous a frappé par sa fréquence, c'est l'hyperpilosité.

Dans une autre catégorie de faits, on peut ranger les malades dont l'hyperfolliculinie apparaît dès la puberté. Il en résulte une inhibition de l'hypophyse et les malades seront des femmes de petite taille, réglées tôt — vers 10 ans —, présentant des caractères sexuels secondaires très accentués. On note chez elles une laxité ligamentaire et des signes de petite insuffisance thyroïdienne.

Dans d'autres cas, ce sont des femmes grandes, minces, réglées tard — vers 17-18 ans. Ces femmes présentent une poussée mammaire prémenstruelle très marquée.

Enfin, dans une dernière catégorie, sont représentées des femmes normalement réglées, mais qui continuent à grandir. Elles ont des hanches larges, une chevelure luxuriante, des grandes extrémités, une laxité ligamentaire accentuée, une hypertrichose.

Au total, il n'y a pas de type uniforme, ce qui paraît au premier abord assez paradoxal. Sans doute, l'explication doit être cherchée non seulement dans les multiples fonctions de l'hypophyse, glande morphogène par excellence, mais aussi dans un trouble de tout le système endocrinien. C'est ainsi, par exemple, que chez certaines malades la liaison avec la glande thyroïde se manifeste par une instabilité du métabolisme basal (Obs. N° 20).

Ce qui réunit tous ces cas cliniques en apparence disparates, c'est l'action salutaire du traitement.

E. — DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

De l'étude des syndromes précédents, clinique, biologique, physiologique, vont découler les sanctions thérapeutiques. Il en résultera deux grandes méthodes ;

— Traitement hormonothérapique.

— Traitement physiothérapique.

Traitement hormonothérapique. — Celui-ci est basé sur l'antagonisme qui existe entre la folliculine et la lutéine, antagonisme dont résulte l'équilibre ovarien.

Certes, cet antagonisme n'est pas absolu.

C'est ainsi qu'à l'encontre de ce qu'on pensait autrefois, l'action de ces deux hormones se succède et se complète dans la transformation de l'endomètre.

N'empêche que l'antagonisme se manifeste ailleurs. La lutéine favorise la nidation de l'œuf, la formation du placenta et le développement normal de la grossesse. Elle inhibe la contractilité utérine. Pour tous ces phénomènes, l'action de la folliculine sera de sens contraire.

Le traitement est simple; il consiste en administration d'extrait de corps jaune par voie buccale ou en injections sous-cutanées. En général, on fait une injection tous les deux jours.

Il est évident que ceci est une indication globale et qu'en réalité il faudra se guider d'après la courbe du dosage de la folliculine.

C'est ainsi que l'administration de l'hormone sera

faite pendant les quinze premiers jours du cycle, période correspondant à la formation de la folliculine dans l'organisme. Ce traitement sera poursuivi pendant tout le cycle si la courbe de dosage de la folliculine est en croissance continue.

La thérapeutique par le corps jaune, malgré le nombre de succès indéniables, n'agit pas dans tous les cas.

Mais les moyens thérapeutiques ne sont pas épuisés puisque les méthodes physiothérapiques ont leur mot à dire. Ceci nous amène à parler du :

Traitement physiothérapique. — C'est l'électrodiagramme de Ferrier qui posera les indications de la méthode. Celle-ci est basée sur l'action que la glande mammaire exerce sur l'ovaire qui lui-même avait agi sur la glande mammaire.

Est-ce par action directe ? — C'est peu vraisemblable. Il est plus juste de penser que c'est l'hypophyse qui sert d'intermédiaire entre les deux glandes.

Les applications de diathermie mammaire doivent se faire au moment de la poussée folliculinique.

Les applications ont leur technique propre.

On utilise des électrodes circulaires en plomb, d'un diamètre de quinze centimètres environ et d'une épaisseur de deux millimètres. Ces deux électrodes sont reliées entre elles et maintenues en place sur les seins par un petit sac de sable. L'autre électrode, dorsale, est constituée par une large lame de plomb de forme rectangulaire.

L'intensité du courant est en général de deux cents à trois cents milliampères. Elle est toujours telle qu'à aucun moment la malade ne doit ressentir une sensation de chaleur. C'est donc une très faible intensité, comparable à celle que nous avons employée dans le service pour toutes les d'arsonvalisations endocrinienne.

La durée des séances est d'environ dix minutes pour la première. Puis l'on augmente progressivement jusqu'à atteindre trente minutes, qui est le temps moyen d'application que nous avons utilisé.

Le rythme est, en général, de trois applications par semaine. Mais ceci n'a qu'une valeur toute relative, car le rythme dépend de l'étude clinique de la malade et aussi de l'électrodiagramme endocrinien.

En général, dans les cas d'hyperfolliculine, on soumet les malades à la diathermie mammaire. Mais on peut avoir des cas où il faut associer à la diathermie mammaire, de la diathermie hypophysaire ou thyroïdienne suivant les indications du laboratoire.

L'activation de la glande mammaire se manifeste par une action indirecte sur le système endocrinien dont le point de départ réside en la constatation empirique d'un antagonisme apparent entre l'activité mammaire et l'activité ovarienne. La diathermie mammaire semble avoir sa répercussion sur l'ovaire. Elle paraît favoriser l'apparition du cycle lutéinique, permettre ainsi le jeu normal de l'hypophyse, avec comme conséquence la libération de l'hormone hypophysaire thyroïdienne.

Elle semble donc provoquer la sécrétion de lutéine chez des malades dont le taux excessif de folliculine s'oppose le plus souvent à cette formation. C'est ce qui se passe chez nos malades hyperfolliculiniques.

Il est évident que les méthodes thérapeutiques actuelles constituent un progrès indéniable sur les méthodes par extraits totaux d'ovaire ou d'injections systématiques de folliculine.

Sans qu'elles réussissent à coup sûr dans tous les cas, elles permettent les plus grands espoirs.

OBSERVATIONS

Observation N° 6 (Dr. Ferrier)

Mme D..., 39 ans, vient consulter pour migraines et troubles de la menstruation.

Réglée à 17 ans; le cycle menstruel est allongé durant trente-trois à tren-cinq jours. Règles peu abondantes, durent un ou deux jours et contiennent des caillots.

Poussée mammaire prémenstruelle faisant son apparition trois ou quatre jours avant les règles.

Les crises de migraine apparaissent en raison de deux par mois; elles sont typiques avec vomissements et durent trois à quatre jours. La concordance des migraines qui pendant longtemps n'a pas été nette avec le cycle menstruel, s'est affirmée pendant les derniers mois. Il y a également une crise de migraine dans les trois à quatre jours qui précèdent les règles et une autre sensiblement vers le quinzième jour.

La malade présente en outre des poussées aiguës d'aérophagie et d'aérocolie, accompagnées de fatigue intense l'empêchant de vaquer à ses occupations.

La radioscopie montre un estomac très allongé dont le bas-fond descend au-dessous des crêtes iliaques; une grosse poche à air gastrique, contraction

lente à s'établir et peu efficace. Tout le transit intestinal est ralenti.

Au point de vue morphologique, c'est une malade très grande (1 m. 80), ses hanches sont larges; la mâchoire inférieure est nettement rétrécie, amenant un chevauchement des dents.

L'endocrinodiagramme montre l'opportunité d'agir sur la glande mammaire pendant tout le cycle menstruel, fait que l'on peut interpréter comme le test d'une hyperfolliculine persistant pendant toute la durée du cycle, entraînant une absence de formation de corps jaune.

Le dosage de la folliculine dans les urines montre un taux élevé au 15^e jour, et surtout au 25^e jour (150 u. et 200 u.), ce qui concorde avec les données de l'électrodiagramme.

La malade a été soumise à divers traitements: régimes alimentaires sévères, cures hépatiques complétées par plusieurs saisons à Vichy; action sur le sympathique nasal par cautérisation du nez. Aucun de ces traitements ne paraît avoir apporté une amélioration,

Actuellement, la malade est en observation, mais le diagnostic d'hyperfolliculinurie semble être certain.

Observation N° 7 (Dr. Gilbert Dreyfus)

Mme B..., 22 ans, réglée à 13 ans. Reste deux ans bien réglée, Mais à 15 ans, aménorrhée pendant deux ans,

Les règles reprennent à l'âge de 17 ans et jusqu'à maintenant surviennent régulièrement toutes les trois semaines avec les caractères suivants; *peu abondan-*

tes, durée un jour, sang épais, elles ne sont pas douloureuses.

Les règles sont précédées huit jours avant d'une poussée mammaire intense et douloureuse.

Le dosage de la folliculine donne les résultats suivants:

5 ^e jour	150 u.
15 ^e jour	300 u.
25 ^e jour	80 u.

L'hyperfolliculinurie ressort nettement de ces chiffres qui concordent avec les données cliniques.

Observation N° 8

Mme G..., 32 ans, vient consulter pour un déséquilibre menstruel datant de plusieurs années et qui s'est installé après trois fausses couches successives sans cause apparente. La dernière fausse couche nécessite un curetage et depuis ce moment, stérilité.

Réglée à 11 ans, le cycle menstruel est de 21 jours. Règles peu abondantes, durant 2 jours, s'accompagnant de quelques douleurs et présentant des caillots.

Par ailleurs, on note une poussée mammaire très intense et douloureuse, survenant huit à dix jours avant les règles.

En plus, la malade est sujette à des migraines fréquentes, s'accroissant au moment des règles. On note une frilosité habituelle, de l'asthénie, une constipation opiniâtre.

Hypertrichose siégeant sur les jambes, les bras, la poitrine. Hanches larges.

B.W. négatif. Pas d'autre signe d'hérédo-syphilis. Le dosage de la folliculine montre un taux élevé au 5^e jour.

L'endocrinodiagramme donne une indication thyroïde-mammaire, ce qu'on observe en général dans les cas d'hyperfolliculinurie.

Le traitement est institué à raison de trois séances de diathermie thyroïdienne suivie de diathermie mammaire. Au bout de trois mois de traitement, on note une amélioration évidente.

Le cycle a été régulé dans le temps. Il est de 27 jours actuellement.

Les règles durent quatre ou cinq jours, sont plus abondantes et ne présentent plus de caillots.

L'état général s'est beaucoup amélioré, la malade est moins nerveuse, l'asthénie a diminué.

Cette amélioration se maintient depuis plusieurs mois, bien que la malade n'ait subi aucun traitement.

Observation N° 9

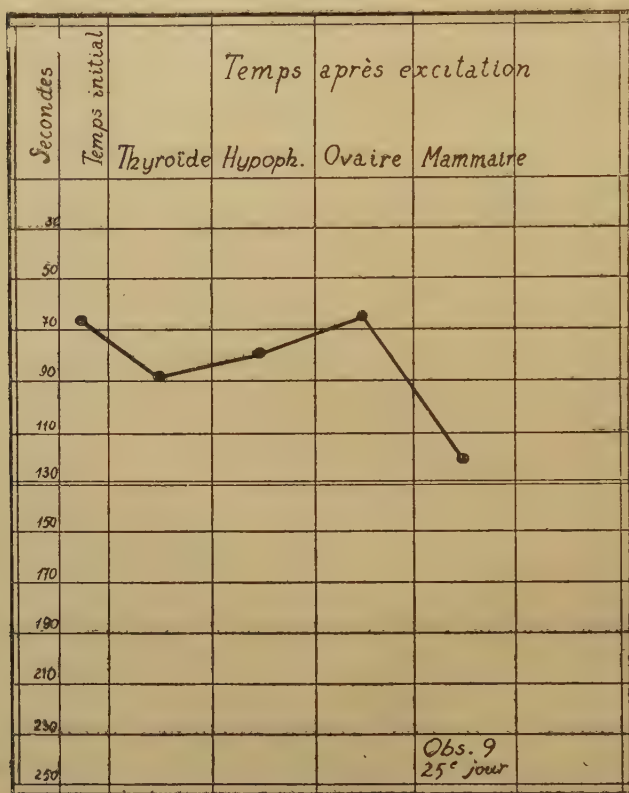
Mme M..., 36 ans, consulte pour angoisse, tremblement, crises de larmes, en même temps que pour des troubles du cycle menstruel.

Réglée à 15 ans; règles normales jusqu'à l'âge de 28 ans, date de la première grossesse, qui se termine par un accouchement normal à terme.

Depuis cette date, les troubles des règles sont apparus et se caractérisent par une irrégularité dans leur rythme, par un retard pouvant aller jusqu'à 15 jours. Elles sont peu abondantes durant deux à trois jours.

C'est une malade de grande taille, présentant en plus une hypertrichose siégeant sur les jambes, les bras.

Le dosage de folliculine dans les urines montre un taux très élevé au 5^e jour (250 u.).



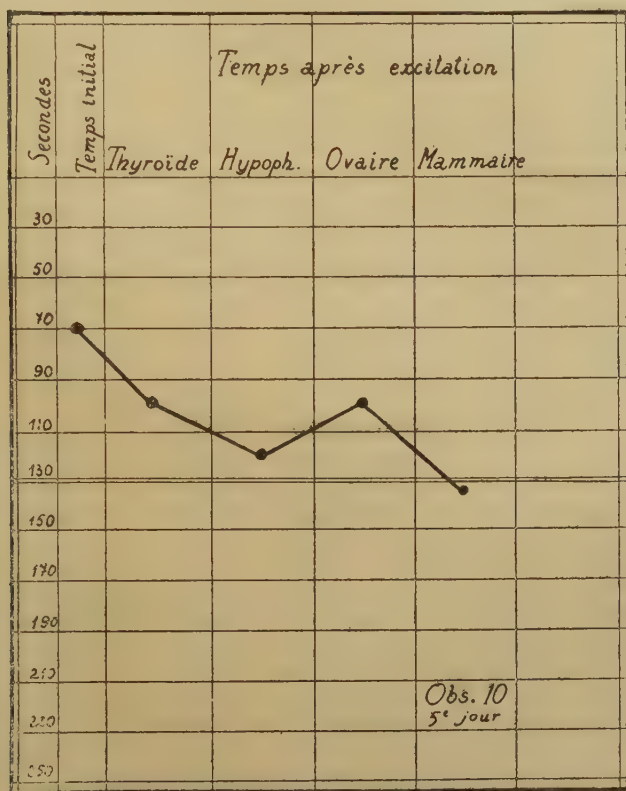
L'électrodiagramme montre une indication thyroïde-mammaire, cette dernière étant plus accentuée.

La malade est actuellement en cours de traitement. Après neuf séances de diathermie mammaire, ces troubles subjectifs se sont apaisés.

Observation N° 10

Mlle V..., âgée de 36 ans, vient consulter pour des troubles du cycle menstruel.

Réglée pour la première fois à 13 ans; les règles sont normales en durée et en quantité jusqu'à l'âge



de 28 ans. A ce moment, la malade a subi l'ablation de l'ovaire droit. Deux ans après cette intervention chirurgicale, apparaissent les troubles des règles, se

caractérisant par une diminution de l'abondance et par un raccourcissement de la durée; actuellement, les règles durent deux jours. Le cycle menstruel est de vingt-deux jours.

Le dosage de la folliculine dans les urines montre un taux élevé au 15^e jour et au 25^e jour (180 u. et 150 u.).

Le dosage dans le sang montre le 5^e jour un taux de 30 u.

L'endocrinodiagramme donne une indication hypophyse-mammaire, cas assez fréquent chez les hyperfolliculiniques.

La malade a suivi un traitement par injection de corps jaune suivi d'un traitement physiothérapique par de la diathermie hypophysaire et mammaire.

Le cycle a été ramené de 22 jours à 24 jours. Au point de vue des troubles des règles, pas beaucoup d'amélioration.

Observation N° 11

Mme B..., 36 ans, vient consulter pour des troubles de la menstruation.

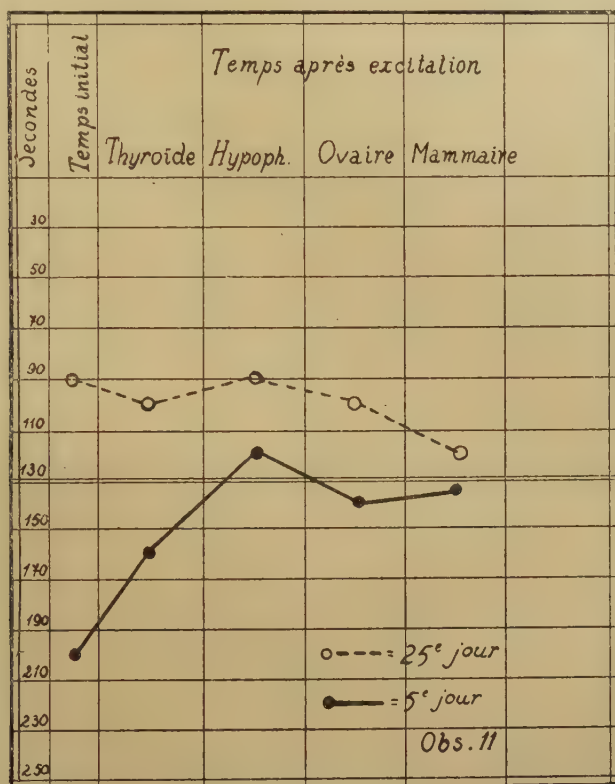
Réglée à 11 ans et demi. Pendant cinq-six jours, abondamment; les règles contenaient des caillots. Depuis dix ans, les règles ont augmenté en durée qui est de huit à dix jours; elles sont très abondantes et contiennent des caillots et des glaires.

Poussée mammaire très intense et douloureuse deux à trois jours avant les règles. Celles-ci sont douloureuses.

Douleurs dans le bas ventre à la veille des règles.

Frilosité habituelle; acrocyanose; hypertrichose.

Le dosage d'urine montre un taux élevé de folliculine le 15^e et le 25^e jour (175 u. et 217 u.).



L'électrodiagramme en concordance avec les dosages montre une indication mammaire pendant tout le cycle menstruel.

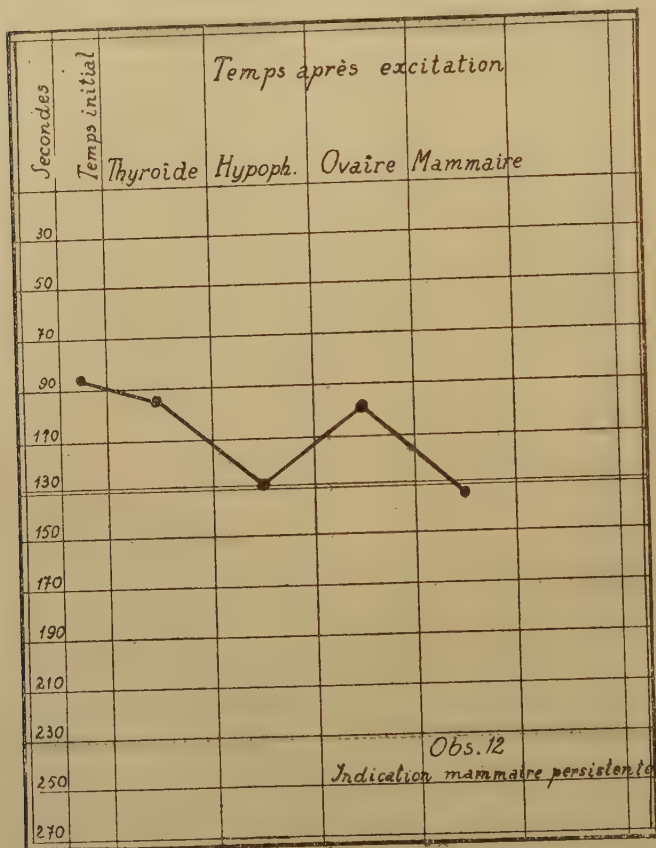
Observation N° 12

Mme B..., 31 ans, consulte pour troubles des règles et migraines.

Réglée à 13 ans; les règles sont très abondantes, leur durée étant de huit jours; elles contiennent des caillots et sont douloureuses. Régulièrement réglée.

Poussée mammaire marquée et douloureuse survenant 3 à 4 jours avant les règles.

Constipation rythmée par la menstruation.



En plus, la malade fait des crises arthralgiques à répétition; ces crises s'accroissant au moment des règles.

Par ailleurs, on note une hyperlaxité ligamentaire; une hyperpilosité surtout au niveau des jambes, membres supérieurs, poitrine. Les ongles sont cassants.

De taille moyenne, la malade a des hanches larges. Hypernervosité avant les règles, asthénie.

Le dosage de folliculine dans les urines montre un taux élevé pendant tout le cycle et surtout au 15^e jour (5^e jour: 100 u.; 15^e jour: 200 u.; 25^e jour: 90 u.).

Dans le sang, le taux est de 30 u. le 15^e jour .

L'électrodiagramme en concordance avec les dosages montre une indication mammaire pendant tout le cycle, ce qui traduit une hyperfolliculine avec aluténie.

La malade est en cours de traitement. Actuellement, elle a subi neuf séances de diathermie mammaire; à la suite de ce traitement, la dysménorrhée s'est atténuée; les caillots ont diminué.

Observation N^o 13

Mlle D..., 31 ans, vient consulter pour troubles de la menstruation.

Réglée à 12 ans. Elle est normalement réglée, mais les règles sont insuffisantes, de courte durée et douloureuses.

Elle perd quelques gouttes de sang vers le quinzième jour des règles; cette petite métrorragie s'accompagne d'une poussée mammaire de faible intensité et peu douloureuse.

Le dosage de folliculine dans les urines montre un taux un peu élevé vers le 5^e jour (50 u.).

L'électrodiagramme montre une indication hypophyso-mammaire.

On a soumis la malade à un traitement physiothérapique en raison de deux séances de diathermie hypophysaire pour une séance de diathermie mammaire.

Les règles sont devenues plus abondantes et durent trois à quatre jours. Les troubles subjectifs ont diminués.

Observation N° 14

Mme K..., 32 ans, consulte pour troubles de la menstruation.

Réglée à 13 ans. Règles irrégulières, peu abondantes et persistantes en longueur.

Douleurs dans le bas ventre. Poussée mammaire faible mais douloureuse.

A l'interrogatoire, on apprend que la malade prenait de l'holovarine depuis longtemps et que, depuis ce traitement, les règles diminuaient de plus en plus. Depuis qu'elle ne prend plus d'holovarine, les règles qui étaient insignifiantes sont devenues presque normales.

Un dosage de folliculine dans les urines montre un taux élevé vers le 25^e jour (75 u.).

Observation N° 15

Mme H..., 39 ans, vient consulter pour troubles des règles et migraines.

Réglée à 11 ans, le cycle est de trente jours. La durée des règles est de huit jours; elles sont abondan-

tes et douloureuses. A la veille des règles, douleurs dans le bas-ventre.

Congestion mammaire très intense et très douloureuse survenant sept à huit jours avant les règles.

En octobre 1928, la malade a vingt jours de retard, après quoi les règles sont arrivées sans qu'elle fasse quoi que ce soit.

A ce moment, la durée des règles est de quatre jours, mais elle augmente progressivement; actuellement, la durée est de huit jours, les règles sont très abondantes, la congestion mammaire très intense et très douloureuse.

A la veille des règles, la malade est sujette à des crises de migraine.

Vers le quinzième jour après les règles, la malade perd quelques gouttes de sang, s'accompagnant d'un écoulement de glaires contenant des débris muqueux. En plus, la malade éprouve à ce moment la sensation de gonflement du bas-ventre.

Frilosité habituelle; extrémités froides.

Se tord les chevilles en marchant.

Taille petite; hanches larges.

Le dosage de folliculine dans les urines montre un taux élevé vers le 5^e jour (80 u.).

L'électrodiagramme montre l'opportunité d'instituer un traitement par diathermie mammaire et hypophysaire. On lui fait trente séances de diathermie mammaire et dix séances de diathermie hypophysaire dans l'intervalle.

A la suite de ce traitement, on lui fait douze injections de corps jaune.

Actuellement, les règles durent seulement quatre jours et sont moins abondantes. La congestion mammaire est très atténuée, sinon disparue.

Le syndrome du quinzième jour a complètement disparu. Les migraines sont très atténuées.

Observation N° 16 (Docteur Ferrier)

Mme Ch., 32 ans, vient consulter pour une poussée mammaire très violente et pour des troubles de la menstruation.

Réglée à 10 ans; normalement jusqu'à l'âge de 22 ans. La durée des règles était de cinq jours et l'abondance normale. Le cycle menstruel était de vingt-et-un jours.

A l'âge de 22 ans, sans aucun incident, la menstruation, tout en restant régulière, diminue d'abondance, la durée est de deux jours.

La poussée mammaire, intense et douloureuse, fait son apparition en même temps que les crises de migraine.

La malade dit elle-même que les seins douloureux pendant la période intermenstruelle, doublent presque de volume pendant les dix jours qui précèdent les règles.

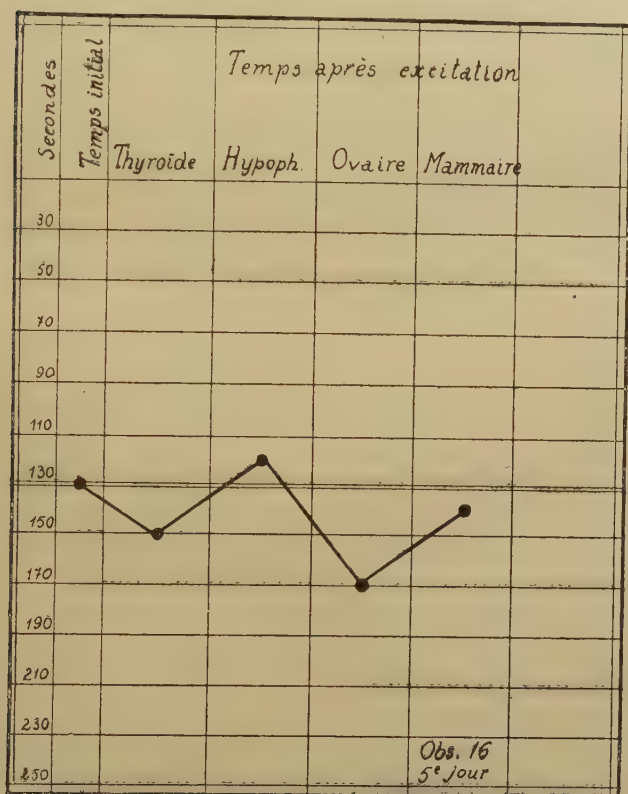
La malade est de petite taille, bien proportionnée, ayant les caractères sexuels secondaires accusés : seins, hanches. On note en plus une pilosité développée surtout au niveau des jambes, des cuisses, du pubis, même autour du mamelon.

L'examen génital révèle une position vicieuse de l'utérus qui est en rétroversion.

La malade a été soignée auparavant pour son foie et pour un état de déséquilibre neuro-végétatif. Ensuite, elle subit un traitement pour hyperthyroïdie par iode et hématothyroïdine; mais pas d'amélioration.

Dans le service, on lui fait doser sa folliculine dans les urines qui montre une élimination forte pendant tout le cycle (5^e jour: 50 u.; 15^e jour: 117 u.; 25^e jour: 80 u.).

Dans le sang, 30 u. le 15^e jour.



L'électrodiagramme concorde avec le dosage et montre une indication mammaire tout le long du cycle.

Le traitement par la diathermie mammaire fait diminuer la douleur des seins qui paraît s'opposer à

la congestion prémenstruelle. Les règles n'augmentent pas d'abondance. Le mois suivant, les douleurs reprennent avec la cessation du traitement.

On tente alors une séance de diathermie mammaire le deuxième jour des règles. Celles-ci se trouvent alors portées à cinq jours. Sans autre traitement, on note la disparition de la douleur des seins pendant tout le mois, ainsi que la régression de leur volume.

L'état de la malade ne peut être maintenu que si l'on pratique une séance de diathermie mammaire pendant la période menstruelle ou si la malade est soumise à des injections de corps jaune pendant les trois jours qui précèdent les règles et pendant cette période.

Observation N° 17

Mlle N..., 42 ans, vient consulter pour troubles de la menstruation.

Réglée à 12 ans. Les règles sont irrégulières, peu abondantes, leur durée étant de quatre jours.

Légère poussée mammaire peu douloureuse.

Rien d'anormal entre les règles.

Migraines fréquentes.

Constipation.

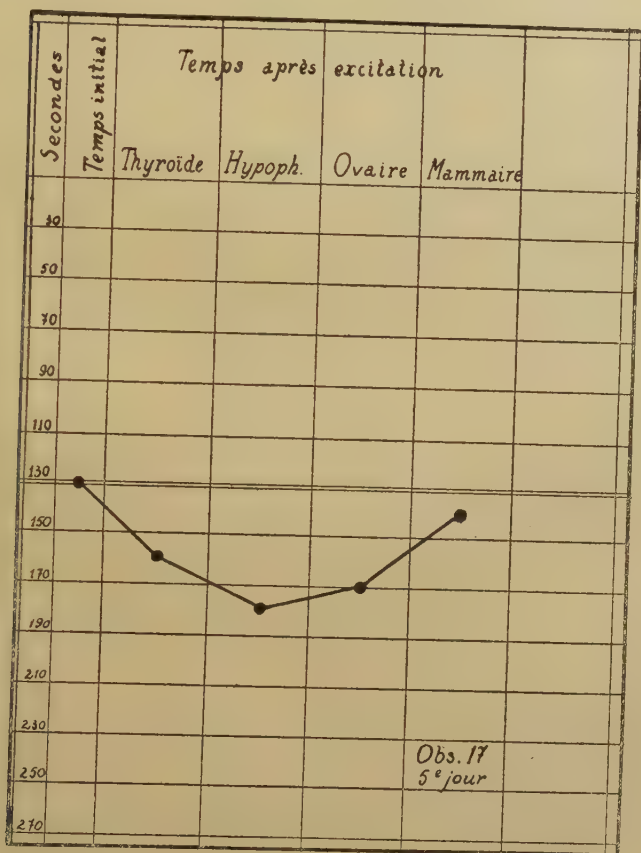
C'est une malade de petite taille, bien proportionnée, avec un système pileux très développé. Frilosité habituelle; acrocyanose.

Etat nerveux accentué avant les règles. Laxité ligamentaire.

Le dosage de la folliculine dans les urines montre un taux élevé au 25^e jour (200 u.).

L'électrodiagramme montre une indication mam-

naire pendant tout le cycle, ce qui traduit une hyperfolliculinurie prolongée avec insuffisance de corps jaune.



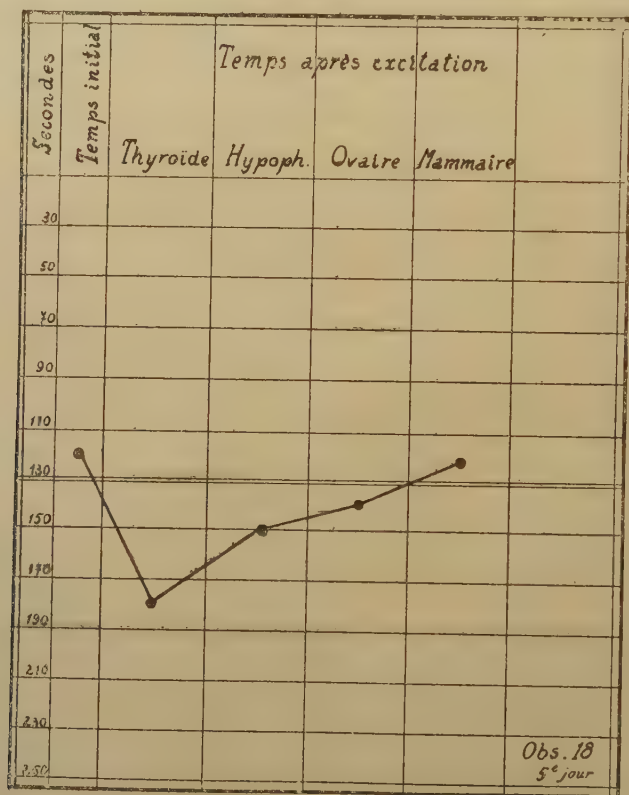
La malade a subi un traitement par la diathermie mammaire. Les règles sont plus abondantes, l'état de nervosisme prémenstruel est nettement atténué.

Observation N° 18

Mme G..., 22 ans, vient consulter pour des douleurs abdominales bilatérales, mais plus marquées du côté droit.

Diagnostic posé: salpingite.

Réglée à 12 ans; règles irrégulières; leur durée est de huit jours; mais elles sont insuffisantes en quantité; aussi elles sont douloureuses. Retard pouvant atteindre quinze jours. Dysménorrhée.



La malade est sujette à des migraines fréquentes. On note une grosse poussée mammaire douloureuse à la veille des règles. La malade se plaint d'une nervosité marquée quelques jours avant les règles, mais disparaissent pendant la période menstruelle.

Se tord les chevilles en marchant.

Frilosité habituelle.

Système pileux très développé.

Le dosage de folliculine dans les urines montre un chiffre élevé au 25^e jour, le taux étant de 75 u.

L'électrodiagramme nous donne une indication mammaire au début du cycle.

Donc hyperfolliculinurie.

Observation N° 19

Mme P..., 38 ans, vient consulter pour stérilité depuis huit ans, et survenue après une métrite consécutive à un accouchement normal.

Réglée à 14 ans. Le cycle menstruel était de 40 jours, mais il a été ramené à 30 jours à la suite d'un traitement ovarien.

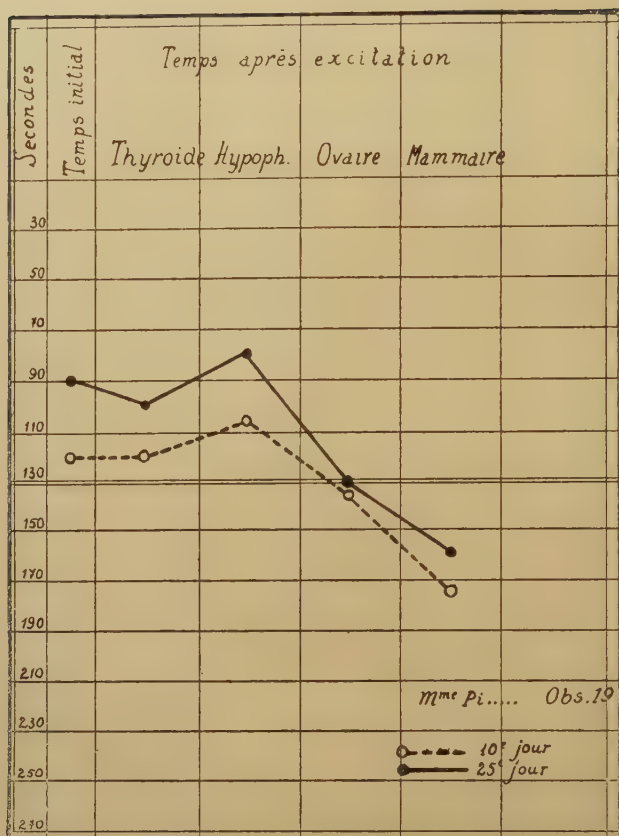
Les règles durent deux jours, et sont peu abondantes. Peu de douleurs au moment de la menstruation.

La malade se plaint d'une frilosité marquée et de bouffées de chaleur.

Le dosage de folliculine dans les urines montre un taux très élevé au vingt cinquième jour (200 u.), ce qui traduit une hyperfolliculinurie indiscutable.

L'électrodiagramme fait à plusieurs reprises pendant un cycle, présente une fixité remarquable avec une indication ovarienne persistante, alors que l'activation mammaire se montre plutôt défavorable.

Cette indication défavorable de la glande mam-



maire constitue une exception à la règle qui semble bien établie pour les autres malades.

Observation N° 20

Mlle P..., 28 ans et demi. Nous est envoyée par le service du Dr. SAINTON où elle a consulté pour des palpitations, douleurs précordiales, angoisse, trem-

blements. Un métabolisme basal établi se montre à $\pm 21 \%$. On lui institue un traitement:

1. — Par la diiodothyrosine en raison de deux comprimés par semaine;

2. — Une potion au bromure de sodium à prendre pendant les dix jours avant les règles.

Mais ce traitement n'améliore pas les troubles de la malade.

Réglée à 14 ans, le cycle est normal. Les règles sont peu abondantes et durent deux jours. La congestion mammaire intense et douloureuse apparaît deux à trois jours avant les règles.

Le dosage de la folliculine dans les urines montre un taux élevé au 25^e jour (140 u.), ce qui traduit une hyperfolliculinurie incontestable. Un métabolisme basal refait se montre à $-- 25 \%$. Cette variation marquée du métabolisme basal est intéressante à signaler, car c'est une éventualité rencontrée assez souvent chez les hyperfolliculiniques.

CONCLUSIONS

On englobait sous le terme d'insuffisances ovariennes un ensemble de troubles dus à des causes aussi multiples que complexes.

Il en résulte fréquemment un échec du traitement par les extraits ovariens totaux.

Un pas en avant est marqué par la découverte de la folliculine, dont l'application donne plus de succès que la méthode précédente, sans réaliser encore l'idéal; on note même des cas d'aggravation indéniables par la thérapeutique folliculinique.

Le progrès de la physiologie ovarienne montrent le jeu de trois facteurs: stimulines hypophysaires, folliculine, lutéine.

De la rupture de l'équilibre entre ces facteurs, il résulte un nombre de troubles parmi lesquels on a individualisé le *syndrome hyperfolliculinique*.

Ce syndrome se caractérise à plusieurs points de vue, clinique, physiologique, biologique et thérapeutique.

a) *Cliniquement*:

— Le syndrome du quinzième jour (Dr. Gilbert Dreyfus).

— Les troubles des règles portant sur leur date d'apparition, sur leur durée, sur leur quantité, sur leurs caractères.

— Les douleurs pelviennes plus accentuées d'un côté que de l'autre.

— La congestion mammaire d'intensité variable.

b) *Biologiquement*, la constatation d'hyperfolliculinurie, d'hyperfolliculinémie.

c) *Physiologiquement*, l'endocrinodiagramme de DAUSSET et FERRIER semble jusqu'à un certain point renforcer les méthodes précédentes d'investigation.

d) *Thérapeutiquement*, résultant des données biologiques et physiologiques. On peut agir par deux facteurs :

— hormonothérapique,

— physiothérapique.

Par ailleurs, l'observation de certains troubles extra-génitaux très disparates (crises d'asthme, urticaires, migraines), survenant chez des femmes hyperfolliculiniques et qui ont été très améliorées par le traitement, permettra peut-être dans l'avenir d'élargir considérablement le cadre de l'hyperfolliculinie.

Malgré les progrès récents de la clinique et du la-

boratoire, le syndrome hyperfolliculinique garde encore assez d'inconnues.

Loin d'avoir la prétention de résoudre définitivement le problème, ce modeste travail n'essaie que de le poser avec plus de précision.

Vu : LE DOYEN :
G. ROUSSY.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :
M. LABBÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- DAUSSET, FERRIER et UCKO. — Action de la d'arsonvalisation endocrinienne sur le temps de réduction de l'oxyhémoglobine. P. 631, c. f. *Soc. de Biologie*, n° 7, 1936.
- DAUSSET et FERRIER. — Méthodes électriques nouvelles pour l'exploration fonctionnelle du système endocrinien. P. 406, c. f. *Sté Française d'Electrothérapie et de Radiologie*, n° 7, juillet 1935.
- Jean-Jacques JARRY. — Contribution à l'étude de la d'arsonvalisation mammaire. — *Thèse, Paris*, 1935. (Amédée Legrand, éditeur).
- Guy LAROCHE. — Opothérapie endocrinienne. — Masson, éditeur, 1933.
- J. E. MARCEL. — L'électrodiagramme endocrinien de Dausset et Ferrier. C. f. *Société Méd. des Praticiens*, p. 130, avril 1936.
- RIVOIRE. — Acquisitions récentes en endocrinologie (2^e édit., Masson, éditeur).
- ROGER et BINET. — Traité de Physiologie, T. XI, Masson, éditeur.
- SEGUY. — La folliculine est-elle une hormone ovarienne ? Manifestations du syndrome d'hyperfolliculinémie. — *Bull. Méd.*, oct. 1935,

H. SIMONNET. — Le dosage de la folliculine en clinique. *Bull. de la Soc. de Thérapeutique*, n° 4, mars 1936.

ZONDEK. — Action inhibitrice de l'hormone folliculaire sur le lobe antérieur de l'hypophyse. P. 319. *Index analyt. et bibliogr. d'endocrinologie et d'immunologie*, n° 7, mai 1936, (Edit. Lab. Débat).

